

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below;

That I am knowledgeable in the English language and in the language in which the below identified Japanese patent application was filed, and that I believe the English translation of the application is a true and complete translation of the application as filed:

Japanese Patent Application No. 291002/99

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date: *March 22, 2002*

Full name of the translator Takumi Hayasaka

Signature of the translator *Takumi Hayasaka*

Post Office Address HAYASAKA International Patent
2nd Fl., Kitahama-heiwa Bldg., 5-13, Kitahama 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0041 Japan

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP00/06815

29.09.00

JP00/6815 日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT
4

10/089431

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年10月13日

REC'D 17 NOV 2000

WIPO PCT

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第291002号

出願人
Applicant(s):

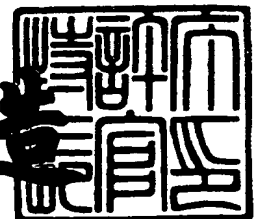
東條 角治
千寿製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年11月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3089991

【書類名】 特許願

【整理番号】 P70-99

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 福岡県飯塚市大字幸袋 7 8 1 - 3 0 4

 【氏名】 東條 角治

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県明石市鳥羽 1 2 3 6 番地の 2 フレンドリー西明
石 4 0 1 号

 【氏名】 磯脇 明治

【特許出願人】

 【識別番号】 592185932

 【氏名又は名称】 東條 角治

【特許出願人】

 【識別番号】 000199175

 【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100104639

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 早坂 巧

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 063326

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 9711706

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 眼科用経皮吸収貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位に対して到達させようとする薬物と経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 2】

該薬物が抗白内障薬、抗炎症薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、カルシウムチャネル拮抗薬、グルタミン酸受容体拮抗薬及びシステインプロテアーゼ阻害薬である、請求項 1 の眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 3】

該経皮吸収促進剤がポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルである、請求項 1 又は 2 の経皮吸収貼付剤。

【請求項 4】

該薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの配合量が 5～30 W/W% である、請求項 1 ないし 3 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 5】

該薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの配合量が 5～30 W/W% である、請求項 1 ないし 4 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 6】

該基剤マトリクスがアクリル系粘着剤、シリコン系エラストマー又はスチレン-イソプレン-スチレン共重合体よりなるものである、請求項 1 ないし 5 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 7】

該薬物含有層中における重量濃度 (W/W%) により表したポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの含有比率が 1 : 0.1～1 : 5 である、請求項 1 ないし 6 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

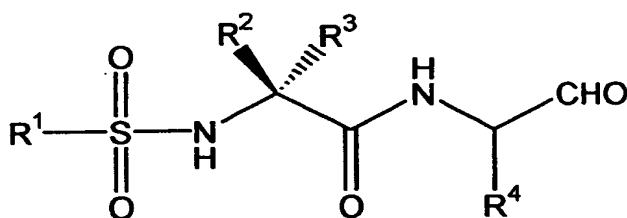
【請求項 8】

該薬物がステロイド系薬物である、請求項 1 ないし 7 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 9】

該薬物が、式 (1)

【化 1】



〔式中、 R^1 は炭素数 1～4 のアルキル基を示すか、又は置換基を有していてもよい炭素数 6～10 のアリール基を示し、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 のアルキル基を示すか、又は連結して炭素数 3～7 の環を形成してもよく、 R^4 はアリール基、シクロアルキル基又は芳香族複素環残基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。〕で示される化合物又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項 1 ないし 7 の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

【請求項 10】

該薬物が N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項 9 の眼科用経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜等の後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤に関し、より詳しくは、薬物の眼組織への移行性を高めるために、特定の経皮吸収促進剤を加えた眼科用経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物を点眼投与又は結膜下注射した場合、角膜及び前房水等の前眼部の薬物濃度は、一般に比較的容易に治療有効領域に達することができる。しかしながら、これらの組織より深部に位置する水晶体、硝子体、脈絡膜、網膜等の後眼部組織には、点眼投与や結膜下注射では、一般に薬物は極めて到達しにくい又は殆ど到達しない。このため、後眼部の疾患に対しては薬物を後眼部組織に送達するために、内服、点滴静注、硝子体内注入及び硝子体内への薬剤埋め込み等の投与方法が従来より検討されている。例えば、アルドース還元酵素阻害剤は、糖尿病網膜症の治療薬として、また免疫抑制剤であるシクロスポリンはベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療薬として、臨床評価がなされているが、投与はいずれも経口により行われている。また、ガンシクロビルは、ぶどう膜や網膜のサイトメガロウイルス感染症の治療薬として臨床応用されているが、投与は点滴静注により又は硝子体内埋め込み剤の形で行われている。更に、トリアムシノロンアセトニド、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC等の繊維増殖抑制薬は、増殖性硝子体網膜症の治療薬として、硝子体内に直接注入する方法で検討されている。

【0003】

しかし、これらの薬物を経口投与する場合、通常1日数回の服用が必要となり、のみ忘れの発生等、患者によってはコンプライアンス（服薬遵守）が十分に確保できるか否かという点で懸念がある。また点滴静注や硝子体内注入の場合には、度重なる通院が必要となり、患者の負担が大きい。また点滴静注では腎障害や肝障害の発生という副作用が起こる危険性があり、硝子体内直接注入では硝子体出血や網膜損傷などの起こる懸念がある。また硝子体内埋め込み剤では、外科手術が必要であり、患者の負担及び手術リスクの問題もある。

【0004】

患者に負担をかけない投与システムとして、エストラジオールやニコチンの経皮吸収製剤が上市されている。しかしながら、皮膚を介して薬物を投与し眼局所疾患を治療することを目的とした製剤としては、ピロカルピン含有経皮吸収製剤が点眼と同程度の眼圧降下作用を示すことが報告されているに過ぎない（特表平8-509716）。ピロカルピンは、特定のタイプの緑内障において虹彩を収

縮させて眼圧を降下させるため点眼により使用されてきたものであり、もとより後眼部に作用させる必要のないものである。皮膚から薬物を吸収させて後眼部に到達させるという試みは未だ知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

このような背景の下で、本発明は、後眼部に薬物を到達させるための、患者に度重なる通院や手術等の負担をかけることのない、且つ患者のコンプライアンス確保の容易な製剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、薬理作用の点から後眼部の疾患局所に作用させることの望まれる薬物につき、種々の化合物と共に基剤マトリクス中に含ませて皮膚に適用し、眼局所への薬物移行性について検討した。その結果、適切な化合物で薬物の経皮吸収を促進させることによって、他部位の皮膚を介して眼局所に薬物を到達させることができることを確認し、ポリオキシエチレンオレイルエーテル及びミリスチン酸イソプロピルがこの目的の経皮吸収促進剤として特に好ましいことを見出した。

【0007】

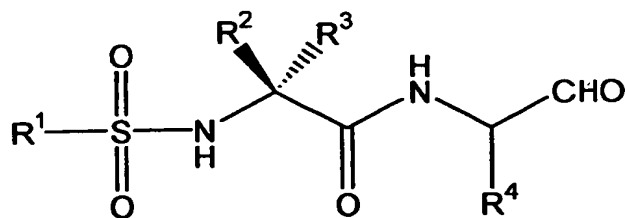
すなわち本発明は、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位に対して到達させようとする薬物と経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤を提供する。

【0008】

本発明において用いる薬物としては、点眼や結膜下注射などでは後眼部に到達させることが一般に困難か又は殆ど望めない抗白内障薬、抗炎症薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、カルシウムチャネル拮抗薬、グルタミン酸受容体拮抗薬及びシステインプロテアーゼ阻害薬が挙げられるが、これらに限定はされない。具体例としては、抗炎症ステロイドに代表される種々のステロイド系薬物、及び、式（1）

【0009】

【化2】

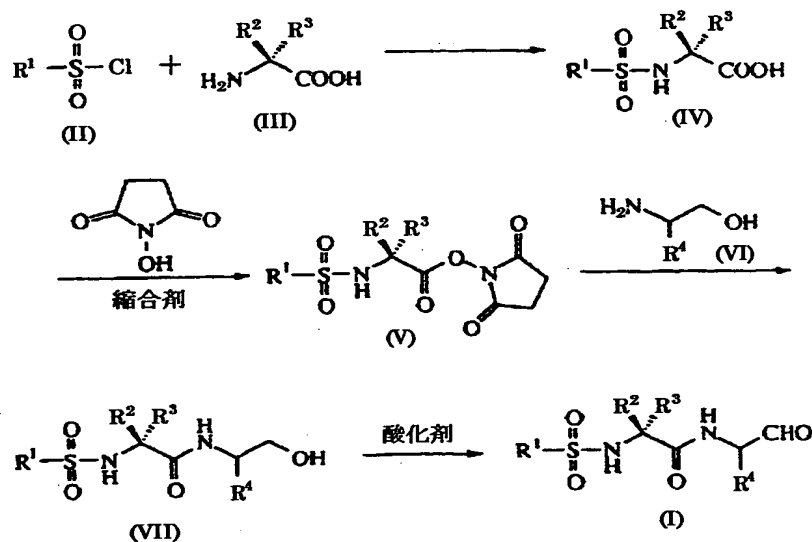


【0010】

〔式中、 R^1 は炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は置換基を有していてもよい炭素数6～10のアリール基を示し、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって、水素、炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は連結して炭素数3～7の環を形成してもよく、 R^4 はアリール基、シクロアルキル基又は芳香族複素環残基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。〕で示される化合物又はその薬剤学的に許容し得る塩が挙げられる。該化合物は、参照によりここにその全体を引用する特開平10-147564号に、多数の具体的合成例と、カルパイン阻害活性及び水晶体白濁防止作用に関する試験例を伴って記載されている。該化合物は、例えば下記の反応式

【0011】

【化 3】



【0012】

(式中、各略号は前記と同義である。)により製造することができる。一般式 (II) で示されるスルホニルクロリド〔以下、化合物 (II) と記載することもある。〕としては、例えばナフタレンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、フルオロベンゼンスルホニルクロリド、クロロベンゼンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ブロモベンゼンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド等が挙げられる。

【0013】

一般式 (III) で示される化合物〔以下、化合物 (III) と記載することもある。〕としては、例えばグリシン、アラニン、バリン、D-バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、tert-ロイシン、1-アミノシクロブタンカルボン酸、1-アミノシクロブタンカルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸等が挙げられる。化合物 (II) と化合物 (III) との反応は、通常知られている方法、例えば、ショッテンバウマン (Shotten-Bauman) 反応等により行うことができる。

【0014】

一般式 (IV) で示される化合物とN-ヒドロキシコハク酸イミドは、通常使用

される有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等）に溶解し、縮合剤で縮合させる。縮合剤としては、例えば、N，N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等が好適に使用される。一般式(VI)で示されるアミノアルコール〔以下、化合物(VI)と記載することもある。〕としては、例えばバリノール、ロイシノール、D-ロイシノール、フェニルアラニノール、トリプトファノール、(s)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-1-プロパノール等が挙げられる。

【0015】

一般式(V)で示される化合物と化合物(VI)は、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等の溶媒に溶解し、塩基(トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下に反応させる。更に、一般式(VII)で示される化合物を酸化剤(三酸化硫黄ピリジン錯体、オキザリルクロリド、クロム酸ピリジン等)で酸化すると、(I)を製造することができる。反応温度は、特に限定されない。

【0016】

該化合物中、次のものについて同公報に合成実施例が記載されている：

- (1) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール、
- (2) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール、
- (3) N-(4-クロロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール、
- (4) N-(4-メチルフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール、
- (5) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-tert-ロイシル-L-ロイシナール、
- (6) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-D-バリル-L-ロイシナール、
- (7) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-ノルロイシル-L-ロイシナール、
- (8) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-ノルバリル-L-ロイシナール、

ール、

(9) 1-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)シクロペンタンカルボニル-L-ロイシナール、

(10) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-tert-ロイシル-L-フェニルアラニナール、

(11) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ファニルアラニナール、

(12) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-バリル-L-フェニルアラニナール、

(13) N-(4-クロロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-フェニルアラニナール、

(14) N-(4-メチルフェニルスルホニル)-L-バリル-L-フェニルアラニナール、

(15) 1-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)シクロヘキサンカルボニル-L-フェニルアラニナール、

(16) 1-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)シクロペンタンカルボニル-L-フェニルアラニナール、

(17) N-(4-クロロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-トリプトファンナール、

(18) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-トリプトファンナール、

(19) 1-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)シクロヘキサンカルボニル-L-トリプトファンナール、

(20) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-tert-ロイシル-L-トリプトファンナール、

(21) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-シクロヘキシルアラニナール、

(22) N-(2-ナフタレンスルホニル)-L-バリル-シクロヘキシルアラニナール、

(23) N-(4-クロロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-シクロヘキシルアラニナール、

(24) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-D-バリル-D-ロイシナール、

(25) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-D-ロイシナール、

(26) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-アラニナール、

(27) N-メチルスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール

【0017】

また同公報には、該化合物がシステインプロテアーゼ阻害薬としての作用を有し、虚血性疾患、炎症、白内障、網膜症その他に対し、予防薬又は治療薬として有用であることも報告されている。該化合物うち、本発明の目的に対して特に好ましい例としては、N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール又はその薬剤学的に許容し得る塩が挙げられる。

【0018】

本発明において、経皮吸収促進剤として特に好適なのは、上述の通りポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルであり、これらは単独で用いても、併用してもよい。単独で用いる場合、薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの配合量は5～30W/W%の範囲であるのが好ましく、薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの配合量も5～30W/W%の範囲であるのが好ましい。両者は適宜併用してよいが、薬物含有層中における重量濃度(W/W%)により表したポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの含有比率が1:0.1～1:5の範囲となるようにするのが特に好ましい。

【0019】

【発明の実施の形態】

該薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの更に好ましい配合量は、10～30W/W%であり、10～20W/W%であることが尚も更に好まし

く、10～15W/W%であることが特に好ましい。

【0020】

また該薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの更に好ましい配合量は10～30W/W%であり、10～20W/W%であることが尚も更に好ましく、10～15W/W%であることが特に好ましい。また、ポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの併用は、薬物の経皮吸収を更に促進する。

【0021】

基剤マトリクスとしては、特に好適なものは、アクリル系粘着剤、シリコン系エラストマー又はスチレンーイソプレンスチレン共重合体よりなるものであり、これらから適宜選択して使用すればよい。またマトリクスは、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤等の皮膚に貼り付けられる製剤に通常用いられている支持体や、その他本発明の使用に不都合のない材質の支持体の片面に保持させて用いてよい。

【0022】

アクリル系粘着材マトリクスとしては、例えば、日本カーバイド工業製アクリル共重合樹脂PE-300（固形分含量40%）を粘着剤として、また、例えば、日本カーバイド工業製CK-401（固形分含量10～15%）を凝集促進剤として用いることができる。

【0023】

シリコン系マトリクスとしては、例えば、ダウコーニングアジア製SLASTIC（登録商標）MDX40-4210をシリコンエラストマーとして、ダウコーニングアジア製360 MEDICAL FLUID, 20csをシリコンオイルとして用いることができる。シリコン系マトリクスよりなる薬物含有層の表面に粘着剤層を設ける場合、シリコン系粘着剤、例えば、ダウコーニングアジア製BIO-PSAQ7-4501、BIO-PSAX7-4201、リンテック製ポリメチルフェニルシロキサン共重合体、アクリル酸ージメチルシロキサン共重合体、例えば、和光純薬工業製BPK-1、BPK-2等の市販の粘着剤から適宜選択すればよい。

【0024】

スチレンーイソプレンスチレン共重合体は、シェル化学製カリフレックスTR

-1107、カリフレックスTR-1111や、日本合成ゴム製JSR5000等の市販品が好適に用いられる。

【0025】

基剤マトリクス中に含有させる薬物濃度は、例えば、薬物含有層の1～20W/W%、好ましくは2～15W/W%等としてよく、対象とする疾患等の種類及び程度に応じて適宜選択できる。

【0026】

本発明において使用されるポリオキシエチレンオレイルエーテルにおいて、オレイル部分に対するエチレンオキシドの平均付加個数は、好ましくは4.5～5.5個であり、特に好ましくは約5個である。また第13改正日本薬局方、油脂試験法中の「水酸基価」の項に記載された方法により測定したときの水酸基価が4.5～5.5のエチレンオキシドとオレイルアルコールとを反応させて得られる。例えば、日本油脂製NOFABLE EAO-9905が好適に用いられる。

【0027】

本発明が治療対象とする後眼部疾患としては、例えば次のものが挙げられる：水晶体、硝子体、脈絡膜を含むぶどう膜の疾患又は網膜の疾患として、糖尿病性白内障、急性網膜壊死症候群、サイトメガロウイルス網膜炎、自己免疫機序による又は免疫応答異常に起因する内因性ぶどう膜炎、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、虚血性眼症候群及び網膜細動脈瘤等の網膜血管異常や高眼圧並びに腎疾患又は血液疾患による網膜症、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィ、黄斑ジストロフィ、網脈絡膜萎縮、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫瘍、視神経乳頭毛細血管等の腫瘍、虚血性視神経症等の視神経症、鬱血乳頭、乳頭浮腫等の乳頭腫脹、開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑内障等が挙げられる。

【0028】

また本発明において使用できる薬物の例としては、アルドース還元酵素阻害薬、副腎皮質ステロイド類（例えば、プレドニゾン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン）、抗ウイルス薬（例えば、アシクロビル、ガンシクロビル

)、免疫抑制薬(例えば、シクロスポリン)、カルシウムイオンチャンネル拮抗薬(例えば、フルナリジン、ニフェジピン、ニカルジピン)、グルタミン酸受容体拮抗薬(例えば、メマンチン(memantine)、ディゾシルピン(dizocilpine))

デキストロメトルフアン)、システインプロテアーゼ阻害薬〔例えば、式(1)で示される化合物特にN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール〕を用いることができる。

【0029】

本発明の眼科用経皮吸収貼付剤は、身体の所望の部位に貼付して用いることができる。また特に、眼瞼の皮膚や目尻その他眼の周囲、又はこめかみ等、眼に近い部位に貼付してもよい。

【0030】

〔試験例〕

以下、試験例を挙げて本発明の貼付剤の効果を説明する。

(1) 使用した経皮吸収貼付剤

表1及び2に示す組成に従って、プレドニゾロン又はN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール(以下、「SJA6017」で示すこともある。)を含有する経皮吸収貼付剤をそれぞれ作製した。なお、表中、%表示は、固型成分重量についてのW/W%を示す。薬物濃度(W/W%)は、薬物/(薬物+経皮吸収促進剤+アクリル系粘着剤+凝集促進剤)×100として算出した。EA09905は、ポリオキシエチレンオレイルエーテル(NOFABLE EA0-9905:日本油脂)を表し、IPMは、ミリスチン酸イソプロピルを表す。

また、アクリルコポリマー基材マトリクスは、酢酸エチル及びトルエン中の40%アクリレートコポリマー溶液よりなるアクリル系粘着剤(PE300:日本カーバイド工業)及び、凝集剤として酢酸エチル及びトルエン中の約7~10%の架橋剤溶液(CK401:日本カーバイド工業)を用い、アクリレートコポリマー:架橋剤=100:1の重量比率で混合して反応させることにより作製した。

【0031】

(a) プレドニゾロン含有経皮吸収貼付剤の組成

【0032】

【表1】

製剤 No.	プレトニゾロン (%)	EA09905 (%)	I P M (%)	アクリレートコホリマー (架橋剤を含む) (%)
P 1 (対照)	3	0	0	97
P 2	3	10	10	77
P 3	3	10	20	67
P 4	3	20	10	67
P 5	3	20	20	57
P 6	3	5	0	92
P 7	3	10	0	87
P 8	3	20	0	77
P 9	3	0	10	87
P 10	3	0	20	77

【0033】

(b) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール
含有の経皮吸収貼付剤の組成

【0034】

【表 2】

製剤 No.	SJA6017 (%)	EA09905 (%)	I P M (%)	アクリレートコホ リマー (架橋剤を含む) (%)
S 1 (対照)	5	0	0	9 5
S 2	5	2 0	0	7 5
S 3	5	2 0	1 0	6 5
S 4	5	2 0	2 0	5 5

【0035】

(2) 皮膚透過実験装置

皮膚透過実験には、透過実験装置であるサイド・バイ・サイド (side-by-side) 型セルPermccll HK-5P (小倉硝子工業) を用いた。図 1 に、対称な一対をなす該装置の片側のセル 1 を示す。該セル 1 の開口部 2 の有効面積は 0.64 cm^2 であり、セル 1 の有効容積は 5.0 mL である。該装置のウォータージャケット部分をシリコンチューブで循環恒温水槽に繋ぎ、セル内の溶液温度を 37°C に保つ。またセル内をマグネティックスターラーで絶えず攪拌する (回転数 1200 rpm) 。

【0036】

(3) 皮膚サンプルの作製

8～11週齢の雌性ヘアレスマウス (Hr/Kud系統) の腹部の無傷の皮膚を切り取り、付着した脂肪を解剖鋏で取り除いたものを用いた。

【0037】

(4) 皮膚サンプルについての薬物透過性試験

図 1 を参照。上記で採取したヘアレスマウスの皮膚 3 をサイド・バイ・サイド型拡散セルの一方のセル 1 (レセプター側セルとする) の開口部 2 (0.64 cm^2) を覆って取り付け、その上に、経皮吸収貼付剤 5 を貼り、これを固定するためにサポートネット 7 で覆い、その上にアルミニウムシート 9 を被せた上で、他方のセルを、開口部同士が合わさるようにこれに重ね、保持器で両セル同士を固定

する。レセプター側のセルには40W/W%PEG400水溶液を満たし、温度を37℃に維持して一定時間毎に100 μ Lのサンプルを採取し、皮膚を通過してレセプター側へ移行した薬物を、下記(6)の条件のHPLCにより測定する。レセプターセル内の液量を維持するため、サンプル採取後は同量の40W/W%PEG400水溶液をセルに補充する。これら条件において、少なくとも48時間までは薬物に対する皮膚の透過性は、実質的に一定に保たれる。

【0038】

(5) In vivo試験

経皮吸収貼付剤からの血漿中及び眼組織中への薬物移行を検討するため、8週齢の雄性Wistar/STラット(体重約250g)を除毛して用いた。血漿中への薬物移行の検討には、経時的に血液をサンプリングするため予め頸静脈カニューレーションを行った。面積が10cm²の経皮吸収貼付剤を腹部皮膚に貼付した。その後、経時的にラット後頭部のカニューレサンプリングポートより0.5mlの採血を行った。また、眼組織中への薬物移行の検討においては、過剰量のペントバルビタルナトリウム溶液でラットを安楽死させて、眼組織を採取し、各組織サンプルを前処理及び抽出操作後、HPLCにて薬物濃度を測定した。

【0039】

(6) 試料中の薬物濃度の定量

(a) プレドニゾロン濃度の測定

試料中に含有されるプレドニゾロン(以下、「PN」と略記することもある。)の測定は、次の条件の下にHPLCにより行った。

カラム: CAPCELL PAK CN UG120 5 μ m, 4.6 mm ϕ × 250 mm

ガードカラム: CAPCELL PAK CN UG120 5 μ m, 4.6 mm ϕ × 35 mm

検出: UV-254 nm

移動相: アセトニトリル/水=30/70

流速: 1.0 ml/分

温度: 40℃

注入量: 50 μ l又は100 μ l

保持時間: 約6~7分

【0040】

(b) N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール
濃度の定量

試料中に含有されるN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナールの測定は、次の条件の下に、HPLCにより行った。

【0041】

(i) In vitro試験 (レセプター側セル中濃度)

カラム: BECKMAN ULTRASPHERE ODS $5\mu\text{m}$ $2.0\text{mm}\phi\times 250\text{mm}$

検出: UV-250 nm

移動相: アセトニトリル/水 (35/65) 混液中にトリフルオロ酢酸を1%含有

流速: $0.25\text{ml}/\text{分}$

温度: 45°C

注入量: $100\mu\text{l}$

保持時間: 約16分

【0042】

(ii) In vivo試験

カラム: CAPCELL PAK C_{18} SG120 $5\mu\text{m}$ $4.6\text{mm}\phi\times 250\text{mm}$

検出: UV-272 nm

移動相: 0.02M リン酸緩衝液 (pH 7) : アセトニトリル = 45 : 55

流速: $1.0\text{ml}/\text{分}$

温度: 40°C

注入量: $100\mu\text{l}$

保持時間: 約14分

【0043】

<皮膚透過実験装置での結果>

表3～6及び図2～5は、皮膚透過装置を用いた試験において、試験開始から36又は42時間後までの間にレセプター側セルに移行したプレドニゾロン及びN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール (SJA6017) の累積量を示す (単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

【0044】

ポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルを含有する本発明の各皮膚貼付剤 P 2 ～ P 1 0 からのプレドニゾロンの皮膚透過は、表 3 ～ 5 及び図 2 ～ 4 に示すように、対照 (P 1) に比して大きく改善された。

【0045】

【表 3】

時間 (hr)	P 1 (対 照)		P 5		P 4		P 3		P 2	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	1.27	0.60	0.53	0.12	0.12	0.02	0.16	0.03
3	0.00	0.00	4.33	1.18	1.96	0.50	0.39	0.10	0.51	0.11
6	0.00	0.00	20.21	3.61	9.83	2.17	2.94	0.43	3.23	0.00
9	0.00	0.00	42.64	6.22	21.54	4.56	7.60	1.41	6.82	0.61
12	0.00	0.00	69.04	8.98	32.78	5.46	13.30	1.67	11.18	1.14
18	0.30	0.06	135.47	14.46	59.69	9.70	28.20	3.75	21.72	1.86
24	0.45	0.08	158.94	10.10	86.49	14.76	45.13	5.85	33.56	3.21
30	0.60	0.11	266.44	13.98	144.41	29.40	60.00	4.14	46.51	4.13
36	0.78	0.14	316.72	14.27	166.61	24.41	77.53	6.57	59.92	4.35
42	-	-	348.41	12.21	206.23	35.21	92.59	8.02	72.56	4.97

【0046】

【表 4】

時間 (hr)	P 1 (対照)		P 6		P 7		P 8	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19	0.08
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23	0.04	0.55	0.26
6	0.00	0.00	0.57	0.19	1.64	0.50	3.64	1.70
9	0.00	0.00	1.40	0.51	4.18	1.37	8.30	3.73
12	0.00	0.00	2.43	0.79	7.29	2.44	13.51	5.88
18	0.30	0.06	5.21	1.63	14.28	4.95	25.13	10.12
24	0.45	0.08	8.77	2.77	23.15	7.86	37.82	14.79
30	0.60	0.11	11.11	2.65	32.43	10.86	50.68	17.84
36	0.78	0.14	14.87	3.23	42.83	14.86	64.74	21.97
42	-	-	19.92	4.01	53.42	18.84	79.33	24.83

【0 0 4 7】

【表 5】

時間 (hr)	P 1 (対照)		P 9		P 10	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.57	0.10
9	0.00	0.00	0.73	0.12	1.29	0.17
12	0.00	0.00	1.19	0.19	1.93	0.21
18	0.30	0.06	1.96	0.28	3.26	0.29
24	0.45	0.08	2.51	0.32	4.64	0.39
30	0.60	0.11	3.18	0.40	5.60	1.05
36	0.78	0.14	4.14	0.55	7.66	0.52

【0048】

またN-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナールについては、表6及び図5に示すように、対照（S1）では皮膚透過が見られないのに対して、本発明の各皮膚貼付剤S2～S4では明瞭な皮膚透過が観察された。

【0049】

【表 6】

時間 (hr)	S 1 (対 照)		S 2		S 3		S 4	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	3.19	0.33	6.15	3.47	4.97	1.47
12	0.00	0.00	9.63	2.04	13.80	7.75	16.65	6.59
18	0.00	0.00	17.16	1.97	26.35	11.87	27.32	11.75
24	0.00	0.00	26.07	2.69	41.14	16.45	39.67	16.12
30	0.00	0.00	33.67	4.81	57.59	20.63	49.68	21.14
36	0.00	0.00	42.83	5.80	78.83	26.75	62.37	25.57
48	0.00	0.00	62.48	8.58	111.32	38.71	88.36	37.86

【0050】

＜薬物の血漿中濃度＞

(1) 皮膚貼付剤適用後の血漿中薬物濃度

次の表 7 及び図 6 は、上記製剤 No. P 5 及び S 4 でそれぞれ示したプレドニゾン及び N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリルー-L-ロイシナール (S J A 6 0 1 7) を含有する経皮吸収貼付剤 (10 cm^2) を動物の皮膚に貼付したときの、薬物の血漿中濃度の推移を示す。貼付後、血漿中の各薬物濃度は徐々に上昇し、プレドニゾンでは貼付後 8 時間、S J A 6 0 1 7 では貼付後 12 時間に、血漿中薬物濃度のピークが得られた。以後、薬物濃度は漸減したが、貼付後 24 時間においてもかなりの薬物濃度が検出され、特に S J A 6 0 1 7 では、依然としてピーク時の約 85% の濃度を保っていた。

【0051】

【表 7】

時間 (hr)	S J A 6 0 1 7			プレドニゾン		
	血漿中濃度	S D	n	血漿中濃度	S D	n
0	0	0	5	0	0	5
2	3 0	5	6	2 2 0	2 3 3	1 6
4	3 6	7	2	2 8 8	1 9 0	5
6	5 8	2 8	6	3 8 5	2 4 5	1 5
8	5 0	1 9	2	6 0 8	3 4 4	7
1 2	1 1 4	5 6	9	1 4 8	4 3	7
1 8	6 8	2 4	4	9 9	2 5	4
2 4	9 8	8	5	7 7	3 0	5

単位：n g / m l

【0052】

＜プレドニゾンの眼球内濃度＞

3%プレドニゾン含有の製剤P5を貼付したラットの血漿中及び眼球中のプレドニゾン量を測定した。その結果、製剤貼付後6時間の時点で眼球中に69.7 n g / gのプレドニゾンが検出された。このことは、血漿中濃度の18.1%に対応する濃度のプレドニゾンが眼球中に移行していることを示すものである。なお、眼組織自体の量が僅少で、複数の眼球を一つにあわせて抽出処理する必要上、貼付後6時間の時点で全サンプルを採取したため、他の時点における測定は行えなかった。

【0053】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されることは意図しない。

【0054】

＜実施例1＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.15g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、経皮吸収促進剤として30W/W% (0.9g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）とを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、プレドニゾン及び約1.0ml のトルエンを混合し、ディスポーザブルカップ中で約30秒間超音波処理して薬物を溶解又は分散させた後、ポリオキシエチレンオレイルエーテルを加え、十分に混合した。次いで、分散基剤であるアクリル系粘着剤（PE-300：日本カーバイド工業）5.0g、凝集剤（CK-401：日本カーバイド工業）0.2g を順次加え、十分に混合した。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター（日本アブライドテクノロジー）を用い、リリース膜上に展延し有機溶媒が揮発するまで静置した。続いてバックリング膜を被せてローラーで圧着し、約40℃の恒温槽中で8～12時間架橋させた。

【0055】

(処方)

薬物	0.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.9 g
アクリル系粘着剤(PE-300)	5.0 g
凝集促進剤(CK-401)	0.2 g
トルエン	1.0ml

【0056】

＜実施例2＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.3g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、経皮吸収促進剤として20W/W% (0.6g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）とを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例1同様の手順で製造した。

【0057】

(処方)

薬物	0.3 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.6 g

アクリル系粘着剤(PE-300) 5.0 g
凝集促進剤(CK-401) 0.2 g
トルエン 1.0 m l

【0058】

＜実施例3＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、15W/W% (0.45 g) の薬物（プレドニゾロン又はSJA6017）と、経皮吸収促進剤として20W/W% (0.6 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）とを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例1同様の手順で製造した。

【0059】

（処方）

薬物 0.45 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.6 g
アクリル系粘着剤(PE-300) 5.0 g
凝集促進剤(CK-401) 0.2 g
トルエン 1.0 m l

【0060】

＜実施例4＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.15 g) の薬物（プレドニゾロン又はSJA6017）と、10W/W% (0.3 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）と、そして20W/W% (0.6 g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例1に準じた手順で製造した。

【0061】

薬物 0.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.3 g
ミリスチン酸イソプロピル 0.6 g
アクリル系粘着剤(PE-300) 5.0 g
凝集促進剤(CK-401) 0.2 g

トルエン 1.0ml

【0062】

＜実施例 5＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.3g) の薬物（プレドニゾン又は SJA6017）と、20W/W% (0.6g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）と、10W/W% (0.3g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例 1 に準じた手順で製造した。

【0063】

薬物 0.3g
 ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.6g
 ミリスチン酸イソプロピル 0.3g
 アクリル系粘着剤 (PE-300) 5.0g
 凝集促進剤 (CK-401) 0.2g
トルエン 1.0ml

【0064】

＜実施例 6＞ シリコン系貼付剤

薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.33g) の薬物（プレドニゾン又は SJA6017）と、経皮吸収促進剤として 20W/W% (1.34g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EAO-9905：日本油脂）とを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、プレドニゾン及びポリオキシエチレンオレイルエーテルをディスポーザブルカップ中で十分に混合し、次いで、約 2.5ml の酢酸エチルを加えて約 30 秒間超音波照射して薬物を溶解又は分散させた後、これにシリコンオイル（360 medical fluid, 20cs：ダウコーニングアジア）0.25g、シリコンエラストマー（SLASTIC MDX4-4210、医療グレード：ダウコーニングアジア）4.5g、硬化剤（SLASTIC MDX4-4210 用硬化剤：ダウコーニングアジア）0.25g を順次添加して十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター（日本アプライドテクノロジー）を用いパッキングライナー（セラフィール #25）上に展膏した。これを約 1 時

間室温下に放置後、40℃にて硬化させた。所定の大きさに切断し、シリコン系プレドニゾン経皮吸収貼付剤とした。

【0065】

(処方)

薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.33 g
 ポリオキシエチレンオレイルエーテル・・1.34 g
 シリコンエラストマー・・・・・・・・・・4.5 g
 シリコンオイル・・・・・・・・・・0.25 g
 硬化剤・・・・・・・・・・0.25 g
酢酸エチル・・・・・・・・・・2.5ml

【0066】

<実施例7> シリコン系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.83 g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、経皮吸収促進剤として30W/W% (2.5 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）とを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例6と同様にして製造した

【0067】

(処方)

薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.83 g
 ポリオキシエチレンオレイルエーテル・・2.5 g
 シリコンエラストマー・・・・・・・・・・4.5 g
 シリコンオイル・・・・・・・・・・0.25 g
 硬化剤・・・・・・・・・・0.25 g
酢酸エチル・・・・・・・・・・2.5ml

【0068】

<実施例8> シリコン系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.83 g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、10W/W% (0.83 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）と、そして20W/W% (1.67 g) のミリスチ

ン酸イソプロピルとを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 6 と同様にして製造した。

【0069】

(処方)

薬物	0.83 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.83 g
ミリスチン酸イソプロピル	1.67 g
シリコンエラストマー	4.5 g
シリコンオイル	0.25 g
硬化剤	0.25 g
酢酸エチル	2.5 ml

【0070】

＜実施例 9＞ シリコン系貼付剤

薬物含有層全体に対し、15W/W% (1.15 g) の薬物（プレドニゾロン又は S J A 6 0 1 7）と、10W/W% (0.77 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）と、そして10W/W% (0.77 g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 6 と同様にして製造した。

【0071】

(処方)

薬物	1.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.77 g
ミリスチン酸イソプロピル	0.77 g
シリコンエラストマー	4.5 g
シリコンオイル	0.25 g
硬化剤	0.25 g
酢酸エチル	2.5 ml

【0072】

＜実施例 10＞ スチレンーイソプレンースチレン共重合体貼付剤

薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.15g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、経皮吸収促進剤として30W/W% (0.9g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）とを含有するスチレンーイソプレーンスチレン共重合体貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、スチレンーイソプレーンスチレン共重合体（カリフレックス TR-1107：シエル化学）0.9gと流動パラフィン1.05gとを約100℃で溶解した後、薬物、ポリオキシエチレンオレイルエーテルを加え、十分に混合した。混合物をドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター（日本アプライドテクノロジー）を用いてパッキングライナー（セラフィール#25）上に展膏した。所定の大きさに切断し、スチレンーイソプレーンスチレン共重合体経皮吸収貼付剤とした。

【0073】

（処方）

薬物	0.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.9 g
スチレンーイソプレーンスチレン共重合体	0.9 g
流動パラフィン	1.05 g

【0074】

＜実施例 11＞ スチレンーイソプレーンスチレン共重合体貼付剤

薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.15g) の薬物（プレドニゾン又はSJA6017）と、20W/W% (0.6g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）と、そして10W/W% (0.3g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するスチレンーイソプレーンスチレン共重合体貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 10と同様にして製造した。

【0075】

（処方）

薬物	0.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.6 g
ミリスチン酸イソプロピル	0.3 g
スチレンーイソプレーンスチレン共重合体	0.9 g

流動パラフィン・・・・・・・・・・・・・・・・1.05 g

【0 0 7 6】

【発明の効果】

本発明は、後眼部疾患の治療のための薬物の投与のための、患者のコンプライアンスの確保を容易にし、患者の負担を最小にし、且つ患者に無用なリスクをかけることのない製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 サイド・バイ・サイド型透過実験装置の片側のセルへの皮膚及製剤の装着を図解する概念的側面図。

【図 2】 製剤 P 2 ～ P 5 におけるプレドニゾロンの *in vitro* 皮膚透過性を表すグラフ。

【図 3】 製剤 P 6 ～ P 8 におけるプレドニゾロンの *in vitro* 皮膚透過性を表すグラフ。

【図 4】 製剤 P 9 及び P 1 0 におけるプレドニゾロンの *in vitro* 皮膚透過性を表すグラフ。

【図 5】 製剤 S 2 ～ S 4 における S J A 6 0 1 7 *in vitro* 皮膚透過性を表すグラフ。

【図 6】 プレドニゾロン及び S J A 6 0 1 7 含有製剤貼付後の血漿中薬物濃度の推移を表すグラフ。

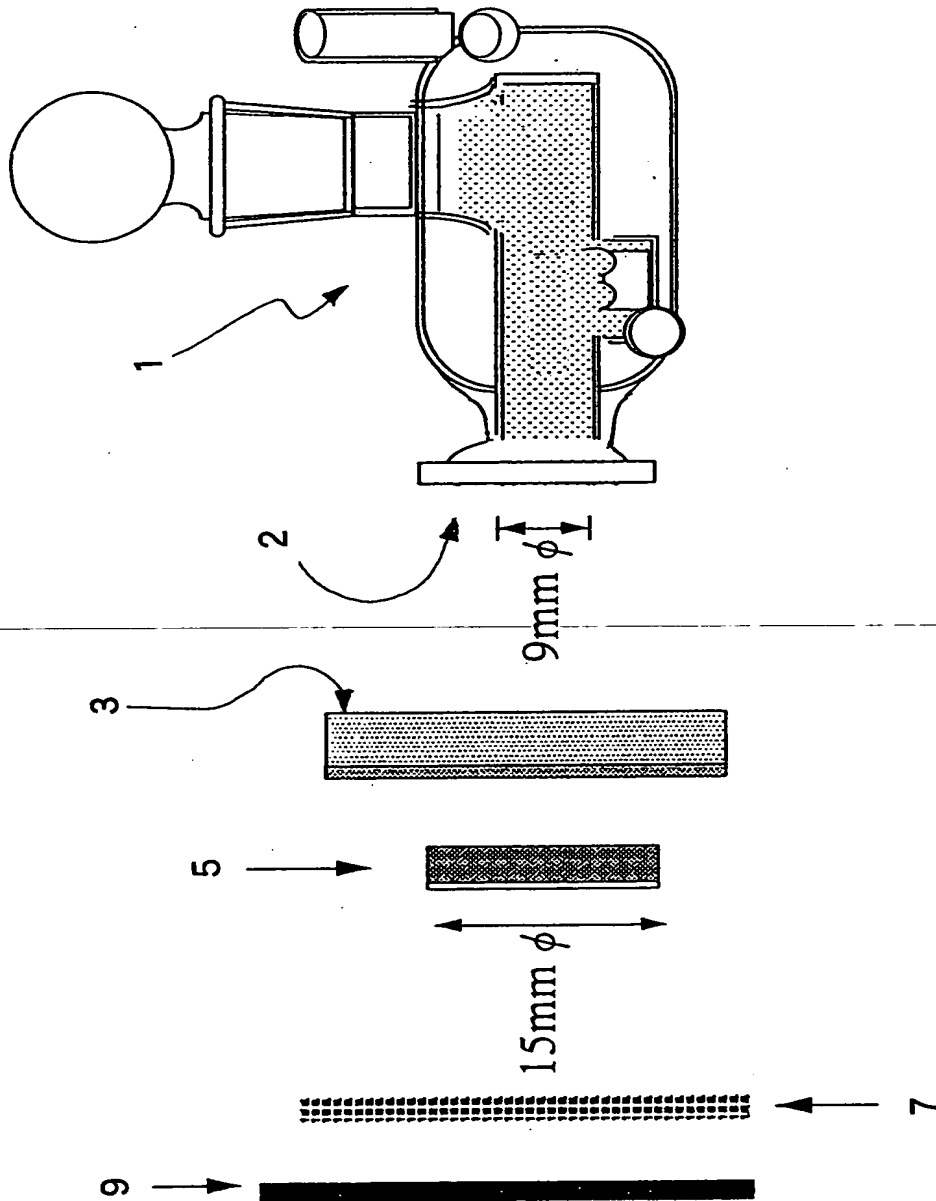
【符号の説明】

1 = サイド・バイ・サイド型拡散セル、 3 = 皮膚、 5 = 経皮吸収貼付剤、 7 = サポートネット、 9 = アルミシート、 1 0 = Franz 型拡散セル、 1 1 = セルキャップ、 1 2 = レセプター、 1 3 = セルキャップ・ホルダー、 1 5 = サンプルングポート

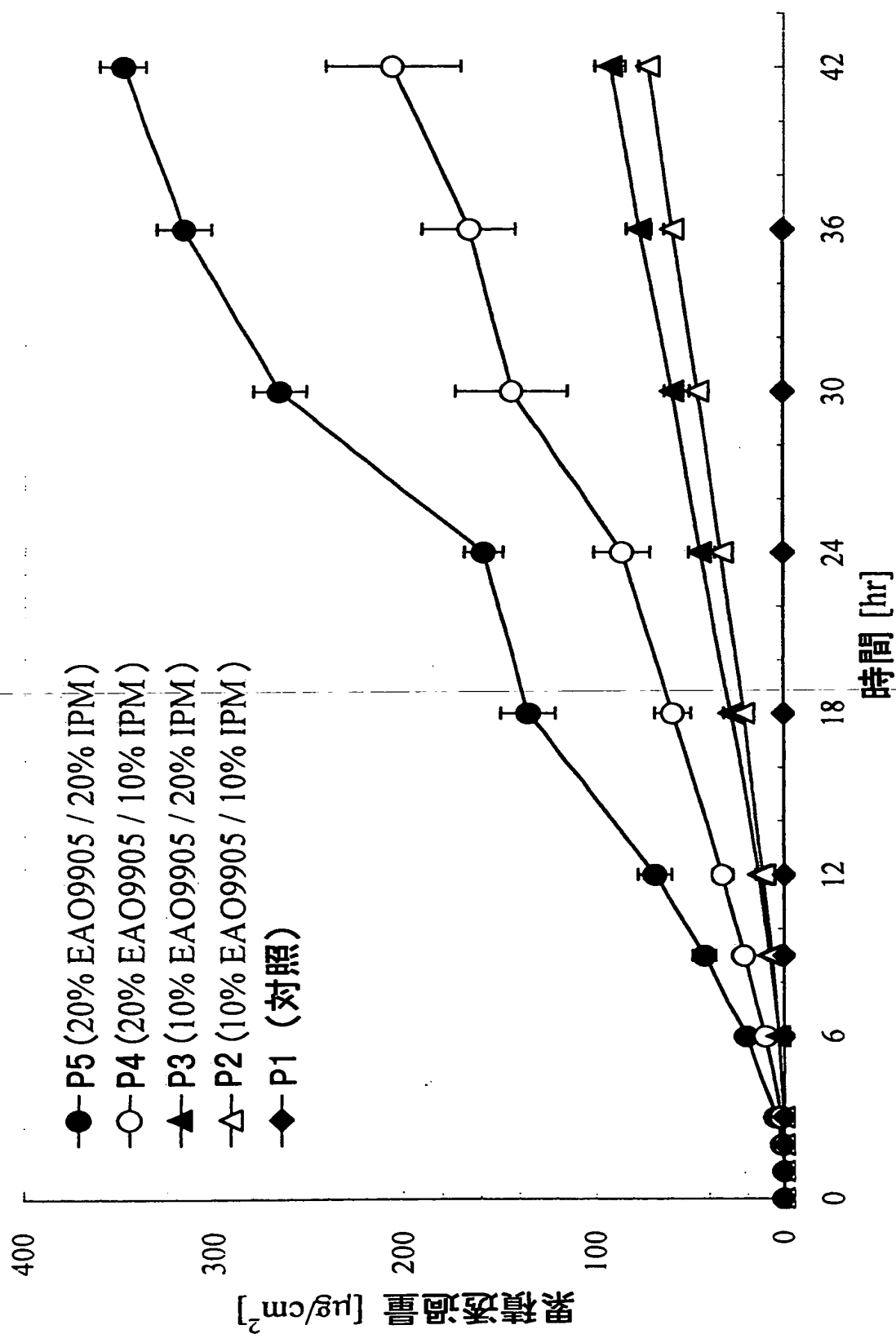
【書類名】

図面

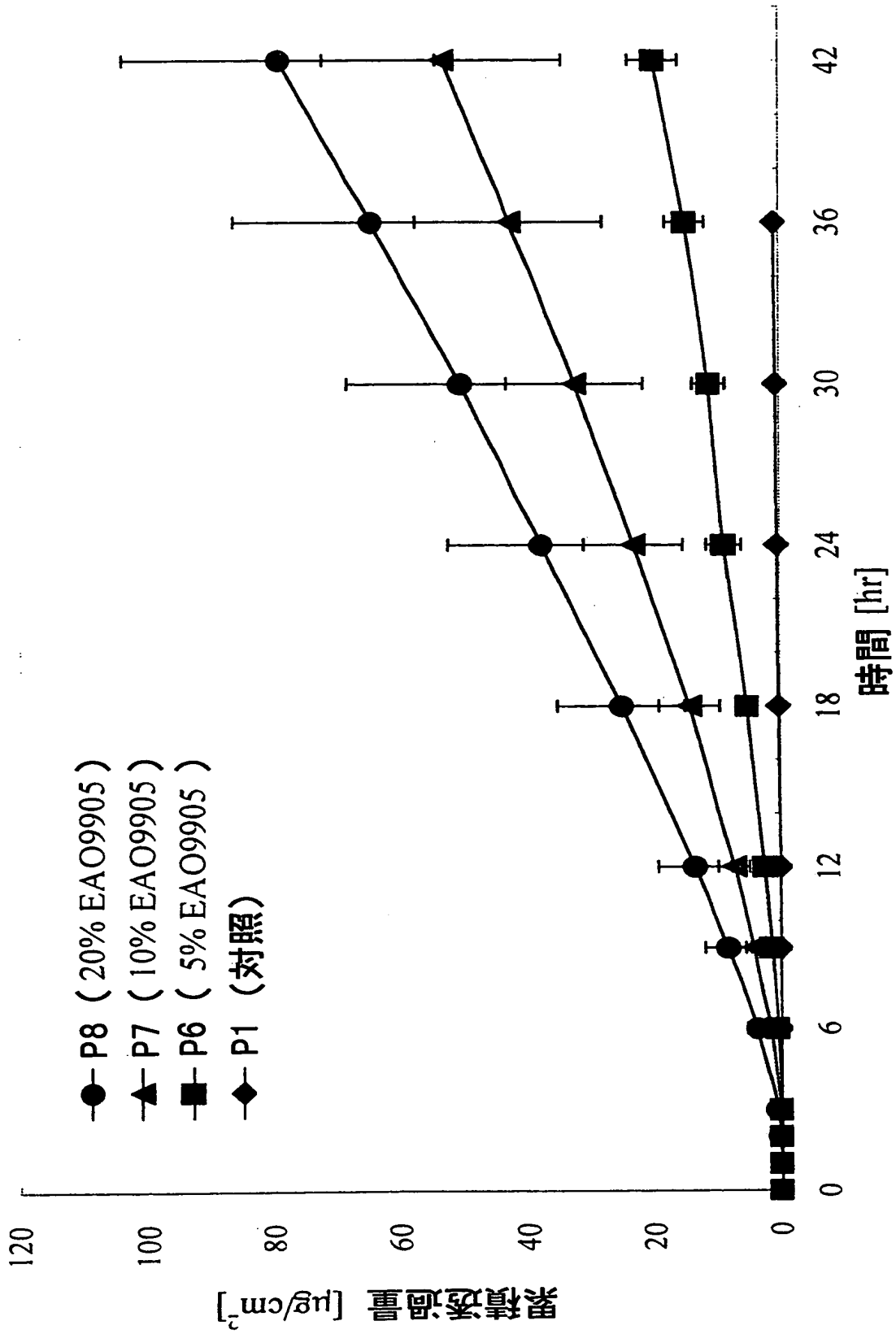
【図 1】



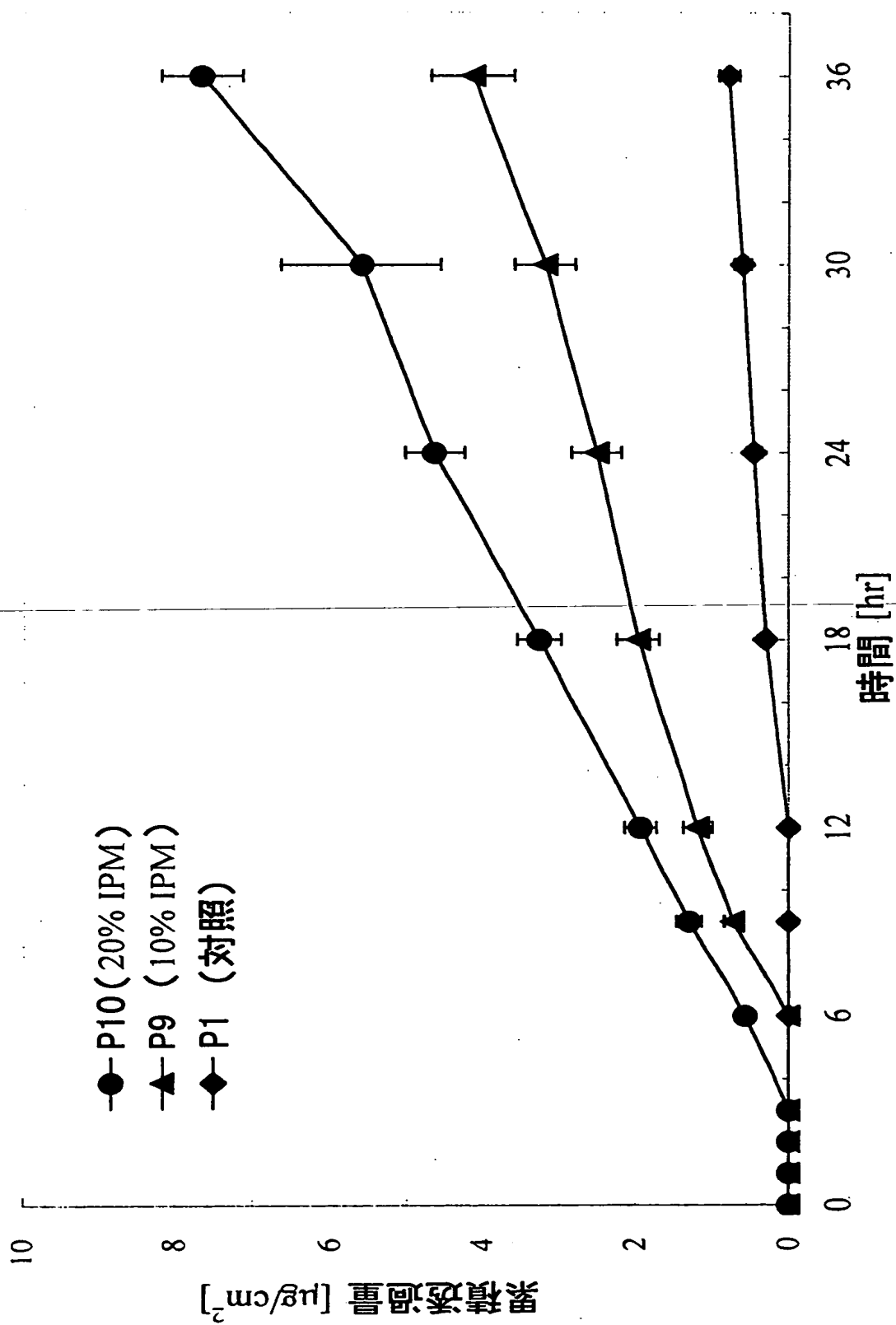
【図 2】



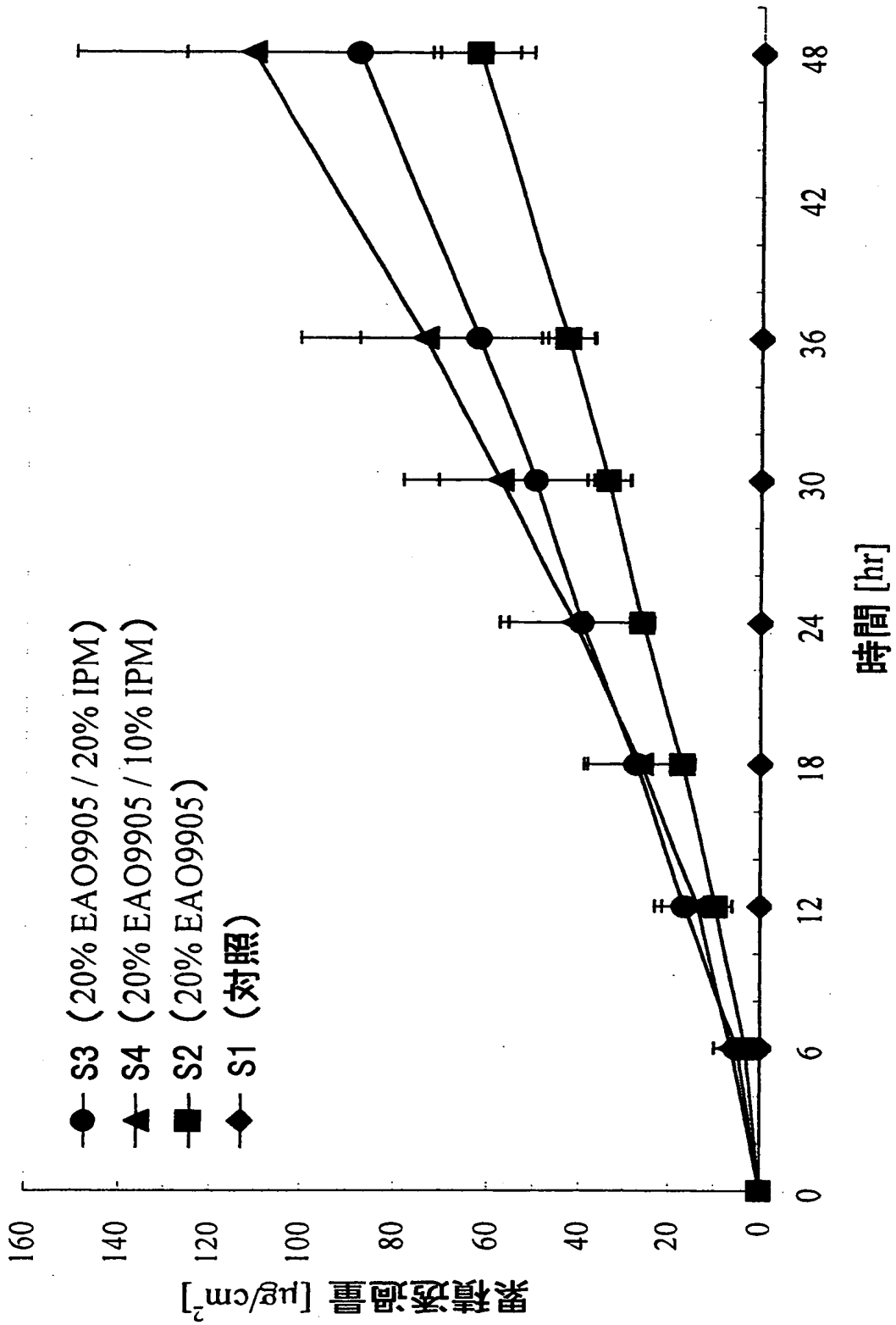
【図 3】



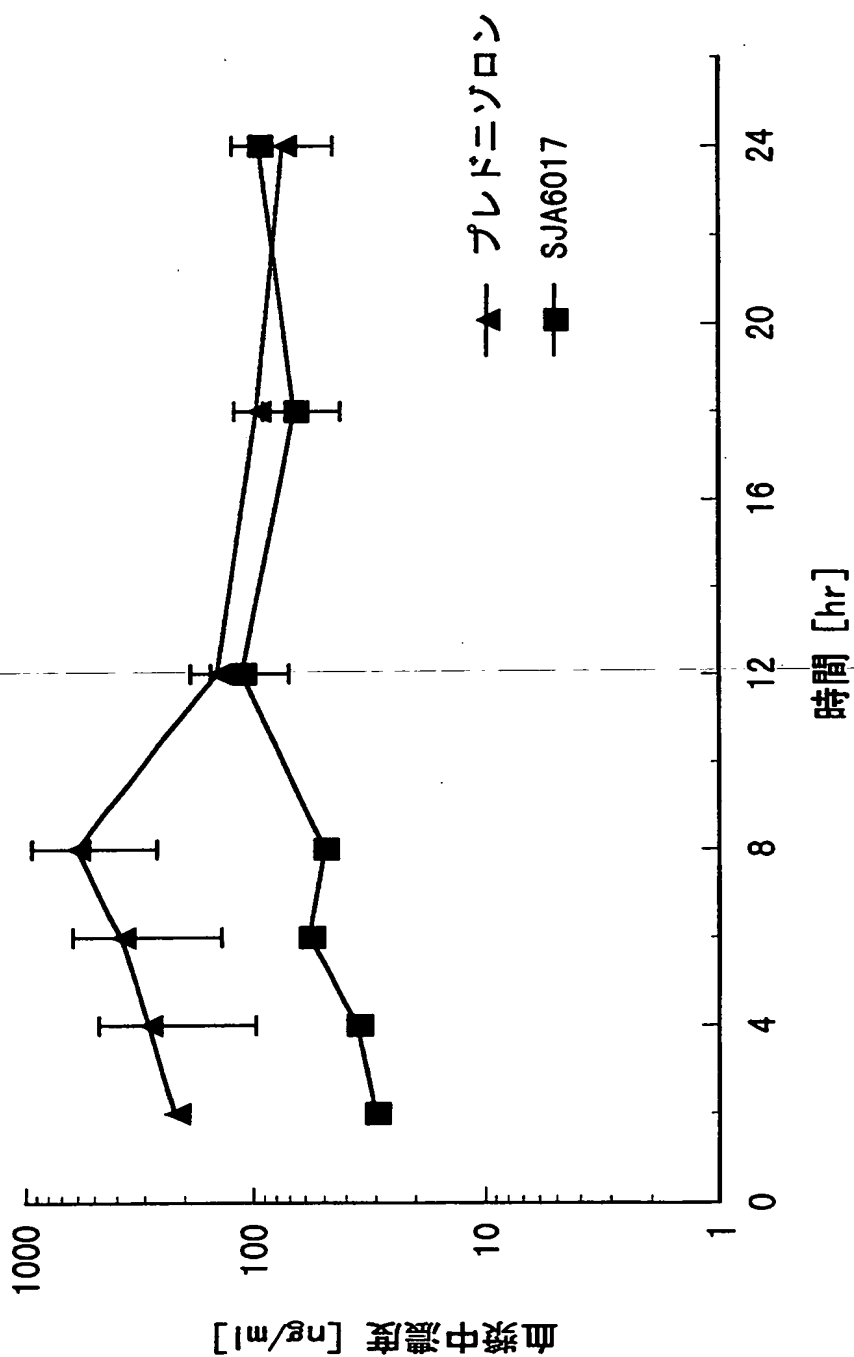
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 後眼部に薬物を到達させるための、患者に負担をかけることのない、且つ患者のコンプライアンス確保の容易な製剤を提供すること。

【解決手段】 水晶体、硝子体、ぶどう膜及び網膜を含んでなる後眼部に対して到達させようとする薬物と、ポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルである経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第291002号
受付番号	59901000613
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0096
作成日	平成11年10月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年10月13日
-------	-------------

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [592185932]

1. 変更年月日 1992年 8月28日
[変更理由] 新規登録
住 所 福岡県飯塚市幸袋781-304
氏 名 東條 角治

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

氏 名 千寿製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)